PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE Bureau international



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ :		(11) Numéro de publication internationale:	WO 97/23175
A61F 2/44	A61F 2/44 A1	(43) Date de publication internationale:	3 juillet 1997 (03.07.97)

- (21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/02033
- (22) Date de dépôt international: 19 décembre 1996 (19.12.96)
- (30) Données relatives à la priorité:
 95/15601 21 décembre 1995 (21.12.95) FR
- (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): COLORADO [FR/FR]; Immeuble "Le Cleveland", Avenue Chanoine-Cartelier, F-69230 Saint-Genis-Laval (FR).
- (72) Inventeurs; et
 (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): GROSSE, Arsène [FR/FR]; 5, rue des Fougères, F-67400 Illkirch-Graffenstaden (FR). BRAUN, Emmanuel [FR/FR]; 28, rue de Badonviller, F-54000 Nancy (FR). DEHOUX, Emile [FR/FR]; Le Paradisier, Avenue Forgues, F-05100 Briançon (FR). DELEFORTRIE, Guido [BE/BE]; 50, rue Vandervelde, B-5140 Ligny (BE). MUNTING, Everard [BE/BE]; 16, champ du Curé, B-1390 Piez (BE).
- (74) Mandataire: CABINET GERMAIN & MAUREAU; Boîte postale 6153, F-69466 Lyon Cédex 06 (FR).

(81) Etats désignés: CA, JP, KR, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Publiée

Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.

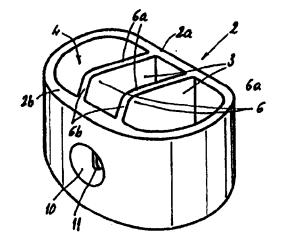
- (54) Title: INTERBODY VERTEBRAL IMPLANT
- (54) Titre: CAGE VERTEBRALE INTERSOMATIQUE

(57) Abstract

An implant including at least two walls (6) projecting from the upper and lower surfaces thereof in a direction parallel to the direction in which the implant (2) is inserted between the vertebrae. The walls (6) are shaped in such a way that they are gradually embedded in the cancellous bone during insertion of the implant, and lock the implant (2) in its operative position while means for anchoring the implant (2) to one of the vertebrae are put in place.

(57) Abrégé

Selon l'invention, cette cage comprend au moins deux parois (6) faisant saillie de ses faces supérieure et inférieure, parallèlement à la direction d'introduction de la cage (2) entre les vertèbres, ces parois (6) étant conformées pour s'insérer progressivement dans l'os spongieux lors de cette introduction puis pour immobiliser la cage (2) dans sa position d'implantation, le temps que des moyens d'ancrage de la cage (2) à l'une des vertèbres soient mis en place.



UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménic	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkins Faso	iE	Irlando	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	kalle	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brésil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Pédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique	SD	Soudan
CF	République centrafricaine		de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KR	République de Corée	SG	Singapour
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LR	Libéria	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LT	Lituanie	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LU	Luxembourg	TG	Togo
DE	Allemagne	LV	Lettonie	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MC	Monaco	ΤŤ	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MD	République de Moldova	UA	Ukraine
ES	Espagne	MG	Madagascar	UG	Ouganda
FI	Finlande	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MN	Mongolie	UZ.	Ouzbékistan
GA	Gabon	MR	Mauritanie	VN	Viet Nam

1

CAGE VERTEBRALE INTERSOMATIQUE

La présente invention concerne une cage vertébrale intersomatique, destinée à être implantée par voie d'abord antérieure ou latérale, pour réaliser l'immobilisation de deux vertèbres adjacentes. Cette cage est notamment destinée à réaliser l'immobilisation des quatrième et cinquième vertèbres lombaires, ou de la cinquième vertèbre lombaire et de la première vertèbre du sacrum.

Un disque intervertébral peut s'affaisser à la longue, provoquant une compression locale de la moelle épinière et des racines nerveuses. Il est alors nécessaire d'insérer un implant osseux entre les plateaux des deux vertèbres concernées, pour rétablir l'espace intervertébral anatomique et pour immobiliser les deux vertèbres, par ostéogenèse.

Une technique consiste à implanter un greffon osseux directement entre les vertèbres, après ablation du disque. Ce greffon peut être constitué par un tronçon diaphysaire d'os long, bourré d'os spongieux.

Il apparaît toutefois qu'un tel greffon résiste mal aux contraintes générées par les mouvements du patient et présente un risque important d'insertion à la longue dans l'une ou l'autre des vertèbres.

Pour remédier à cet inconvénient, il a été envisagé de placer le greffon osseux dans un implant rigide, ou "cage intersomatique", inséré entre les vertèbres, cette cage étant ouverte à ses extrémités supérieure ou inférieure pour permettre la venue du greffon au contact de l'os spongieux des plateaux vertébraux.

De telles cages peuvent être implantées par voie d'abord postérieure. La présence de la moelle épinière et des racines nerveuses oblige alors à l'implantation de deux cages sensiblement parallèles, disposées de part et d'autre de l'axe du rachis, afin d'assurer la stabilisation et la bonne fusion des vertèbres.

2

Dans certains cas, il est nécessaire ou préférable d'implanter une cage unique destinée à occuper la majeure partie de l'espace intervertébral. Une telle cage implique une implantation par voie antérieure ou latérale.

Les cages existantes s'avèrent difficiles insérer par voie antérieure et à positionner entre les vertèbres, en particulier entre les quatrième et cinquième vertèbres lombaires ou entre les vertèbres situées audessus, compte tenu de leurs dimensions importantes.

5

10

15

La présente invention vise à remédier à cet inconvénient en fournissant une cage implantable par voie d'abord antérieure ou latérale, selon le niveau vertébral concerné, qui soit facile et rapide à implanter, et qui soit parfaitement maintenue par rapport aux vertèbres.

Selon l'invention, la cage comprend au moins deux parois faisant saillie de ses faces supérieure inférieure, parallèlement à la direction d'introduction de la cage entre les vertèbres, ces parois étant conformées pour s'insérer progressivement dans l'os spongieux lors de 20 cette introduction puis pour immobiliser la cage dans sa position d'implantation, le temps que des moyens d'ancrage de la cage à l'une des vertèbres soient mis en place.

Ces parois saillantes permettent ainsi de guider position d'implantation, la cage vers sa 25 l'immobiliser lorsque cette position est atteinte, ce qui facilite la mise en place ultérieure des moyens d'ancrage définitifs de la cage à l'une des vertèbres.

Une fois l'ostéogenèse opérée, ces parois insérées constituent des dans l'os spongieux moyens dе stabilisation des vertèbres par rapport à la cage.

De préférence, la cage comprend deux parois supérieures et deux parois inférieures saillantes telles que précitées, qui assurent un parfait guidage de la cage translation lors de son introduction entre les 35 vertèbres.

3

Selon une forme de réalisation préférée de l'invention, chaque paroi en saillie présente une partie antérieure, par rapport au sens d'insertion de la cage, qui augmente progressivement en hauteur, et une partie postérieure se terminant par un bord relativement abrupt, qui réalise un certain "verrouillage" de la cage lorsque celle-ci atteint sa position d'implantation entre les vertèbres.

De préférence, la partie antérieure de chaque 10 paroi en saillie est tranchante et/ou présente des aspérités permettant d'entailler l'os spongieux pour faciliter l'introduction de la cage, alors que la partie postérieure de ces saillies présente une surface non agressive, propre à former une butée permettant ledit "verrouillage".

Avantageusement, deux parois faisant saillie de deux faces opposées de la cage sont reliées l'une à l'autre par une cloison intermédiaire, ce qui assure une bonne homogénéité de structure à la cage.

De préférence, les moyens d'ancrage définitif de la cage à l'une des vertèbres sont constitués par une vis engagée au travers d'un trou aménagé dans la paroi latérale de la cage.

20

Avantageusement, ce trou présente une hauteur 25 telle qu'il permet un débattement de la vis dans un plan vertical, de telle sorte que cette vis puisse être orientée vers l'une ou l'autre des vertèbres, au choix du praticien.

De préférence, une cavité hémisphérique est aménagée dans la paroi latérale de la cage, en face du trou recevant la vis d'ancrage, et la vis employée présente une tête dont la paroi périphérique a la forme d'un segment de sphère. Cette cavité permet de loger la tête de la vis, qui ne fait donc pas saillie au-delà de la paroi latérale de la cage, et permet de faciliter

4

l'orientation de la vis vers l'une ou l'autre des vertèbres.

Selon une forme préférée de réalisation de l'invention, la largeur du trou recevant la vis est inférieure au diamètre extérieur du filet de cette vis, et la vis comprend une portée cylindrique intermédiaire située entre sa tête et son corps fileté, cette portée étant située à hauteur du trou lorsque la vis est implantée et permettant un blocage axial de la vis. Ce blocage élimine tout risque de déplacement axial de la vis sous l'effet des contraintes répétées exercées sur la cage par les mouvements du patient.

Selon une forme de réalisation préférée de l'invention, la cage comprend deux cloisons parallèles et le trou recevant la vis est aménagé entre ces deux cloisons.

Pour sa bonne compréhension, l'invention est à nouveau décrite ci-dessous en référence au dessin schématique annexé représentant, à titre d'exemples non limitatifs, deux formes de réalisation préférées de la cage vertébrale intersomatique qu'elle concerne.

La figure 1 est une vue en perspective d'une cage destinée à être implantée par voie antérieure ;

la figure 2 est une vue de profil, partiellement 25 en coupe, d'une cage conforme à la figure 1, destinée à l'immobilisation des quatrième et cinquième vertèbres lombaires, après implantation;

la figure 3 est une vue de profil d'une cage conforme à la figure 1, destinée à l'immobilisation de la 30 cinquième vertèbre lombaire et de la première vertèbre du sacrum, après implantation;

la figure 4 est une vue en perspective d'une cage destinée à être implantée par voie latérale, et

les figures 5 et 6 sont des vues de cette cage 35 respectivement de profil et de face, après implantation entre deux vertèbres.

5

La figure 1 représente une cage inter-vertébrale 2, destinée à être implantée par voie d'abord antérieure deux vertèbres adiacentes pour l'immobilisation de ces vertèbres.

5

20

30

Cette cage comprend deux cloisons transversales 3, direction antéro-postérieure, orientées selon une c'est-à-dire parallèlement à la direction d'introduction de la cage entre les vertèbres. Ces cloisons 3 délimitent trois cavités 4 de réception de greffons ou de copeaux 10 d'os spongieux, qui sont ouvertes à leurs extrémités supérieure et inférieure. Ces ouvertures permettent la venue des greffons ou copeaux au contact de l'os spongieux des plateaux vertébraux afin que la fusion de la cage avec ces plateaux puisse s'opérer, par ostéogenèse.

présente une forme sensiblement 15 cage 2 annulaire, avec une face postérieure 2a rectiligne et une courbe, correspondant antérieure 2b de forme sensiblement à la courbure antérieure des plateaux vertébraux.

Ainsi que cela apparaît sur les figures 2 et 3, cette cage 2 est dimensionnée de manière à occuper la majeure partie de l'espace intervertébral.

La figure 2 montre une cage 2 destinée à être implantée entre les quatrième et cinquième vertèbres 25 lombaires. Dans ce cas, la cage présente des faces supérieure et inférieure qui convergent en direction de sa face postérieure 2a, de manière symétrique par rapport à un plan médian horizontal, en formant l'une par rapport à l'autre un angle de l'ordre de 10 degrés.

Par contre, comme le montre la figure 3, la cage 2 destinée à être implantée entre la cinquième vertèbre lombaire et la première vertèbre du sacrum présente une face supérieure sensiblement horizontale et une face inférieure inclinée par rapport à cette face supérieure, 35 selon un angle de l'ordre de 10 degrés.

Il apparaît en outre sur les figures que les cloisons 3 font saillie au-delà des faces supérieure et inférieure de la cage 2, et délimitent ainsi des parois saillantes 6.

Ces parois 6 ont une forme en "aileron", c'est-à-dire comprennent une partie antérieure 6a, par rapport au sens d'insertion de la cage, qui augmente progressivement en hauteur, et une partie postérieure se terminant par un bord 6b relativement abrupt, situé en retrait de la face antérieure 2b de la cage 2.

En outre, la cage 1 comprend une cavité hémisphérique 10 aménagée dans sa face antérieure 2b, débouchant dans la cavité 4 centrale par un trou 11.

Cette cavité hémisphérique 10 et ce trou 11 sont 15 destinés à recevoir une vis d'ancrage osseux 12, représentée à la figure 2.

La vis 12 présente une tête 12a dont la paroi périphérique a une forme en segment de sphère, et une portée cylindrique 12b située entre la tête 12a et le 20 corps fileté 12c de cette vis.

Le trou 11 est oblong. Sa longueur est orientée parallèlement aux cloisons 3 et est telle qu'elle permet un débattement de la vis 12 dans un plan vertical. La largeur du trou 11 est inférieure au diamètre extérieur du 25 filet du corps 12c mais légèrement supérieure au diamètre de la portée cylindrique 12b.

Comme le montrent les figures 2 et 3, lors de l'introduction de la cage 2 entre les vertèbres, les parois 6 viennent s'insérer progressivement dans l'os spongieux des plateaux vertébraux, grâce à l'augmentation progressive de leur hauteur au niveau de leur parties antérieures 6a.

Les quatre parois 6 supérieures et inférieures assurent un parfait guidage de la cage 2 en translation 35 lors de cette introduction.

7

Lorsque la cage 2 atteint sa position d'implantation, les bords postérieurs 6b sont également insérés dans l'os spongieux. Par leur forme relativement abrupte, ces bords constituent des butées réalisant un certain "verrouillage" de la cage 2 dans cette position d'implantation, le temps que la vis 12 soit mise en place.

Le débattement de cette vis 12 dans un plan vertical, rendu possible par le trou 11, permet l'ancrage de la vis dans l'une ou l'autre des vertèbres, au choix du 10 praticien.

La cavité hémisphérique 10 facilite l'orientation de la vis 12, et permet de loger la tête 12a, qui ne fait que peu saillie au-delà de la face 2b.

La largeur du trou 11 inférieure au diamètre externe du filet permet d'immobiliser axialement la vis 12 lorsque celle-ci est serrée, afin d'éliminer tout risque de déplacement axial de la vis sous l'effet des contraintes répétées exercées sur la cage par les mouvements du patient.

20 Une fois la fusion opérée, les parois 6 constituent des moyens de stabilisation des vertèbres par rapport à la cage 2.

Les cloisons 3 assurent, quant à elles, une bonne homogénéité de structure à la cage 2.

Les figures 4 à 6 montrent une cage destinée à être implantée par voie d'abord latérale. Par simplification, les éléments déjà décrits en référence aux figures 1 à 3 qui se retrouvent dans cette cage sont désignés par les mêmes références numériques.

30

35

Cette cage est en tous points identique à celles représentées aux figures 1 à 3, sinon que les cloisons 3 et les parois 6 sont orientées dans le sens de la longueur de la cage, c'est-à-dire, ici également, parallèlement à la direction d'introduction de la cage 2 entre les vertèbres.

8

Il va de soi que l'invention n'est pas limitée aux formes de réalisation décrites ci-dessus à titre d'exemples mais qu'elle en embrasse, au contraire, toutes les variantes de réalisation. Ainsi, la cage pourrait comprendre une seule paroi 6 supérieure et une seule paroi 6 inférieure.

9

REVENDICATIONS

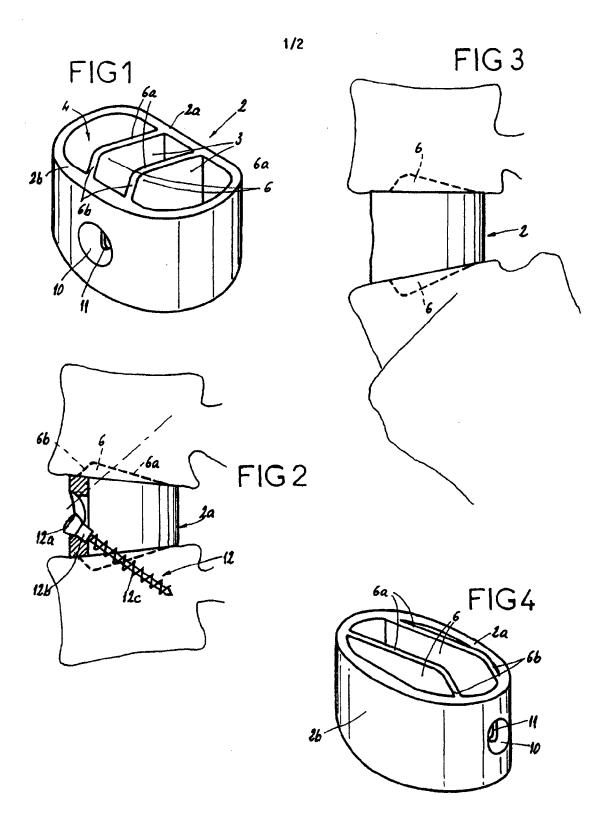
- 1 Cage vertébrale intersomatique, destinée à être implantée par voie d'abord antérieure ou latérale, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins deux parois (6) faisant saillie de ses faces supérieure et inférieure, parallèlement à la direction d'introduction de la cage (2) entre les vertèbres, ces parois (6) étant conformées pour s'insérer progressivement dans l'os spongieux lors de cette introduction puis pour immobiliser la cage (2) dans sa position d'implantation, le temps que des moyens (12) d'ancrage de la cage (2) à l'une des vertèbres soient mis en place.
- 2 Cage selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend deux parois (6) supérieures et deux 15 parois (6) inférieures.
- 3 Cage selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisée en ce que chaque paroi en saillie (6) présente une partie antérieure (6a), par rapport au sens d'insertion de la cage (2), qui augmente 20 progressivement en hauteur, et une partie postérieure se terminant par un bord (6b) relativement abrupt, qui réalise un certain "verrouillage" de la cage (2) lorsque celle-ci atteint sa position d'implantation entre les vertèbres.
- 4 Cage selon la revendication 3, caractérisée en ce que la partie antérieure (6a) de chaque paroi en saillie (6) est tranchante et/ou présente des aspérités permettant d'entailler l'os pour faciliter l'introduction de la cage entre les vertèbres, alors que la partie postérieure (6b) de ces parois (6) présente une surface non agressive, propre à former une butée permettant ledit "verrouillage".
- 5 Cage selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que deux parois (6) faisant saillie de 35 deux de ses faces opposées sont reliées l'une à l'autre par une cloison intermédiaire (3).

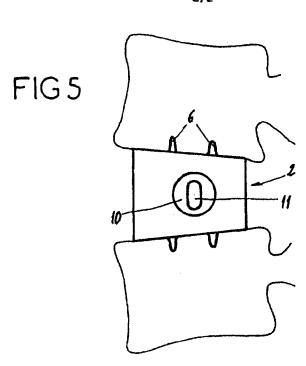
- 6 Cage selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que ses moyens d'ancrage définitif à l'une des vertèbres sont constitués par une vis (12) engagée au travers d'un trou (11) aménagé dans sa paroi latérale (2b).
- 7 Cage selon la revendication 6, caractérisée en ce que le trou (11) présente une hauteur telle qu'il permet un débattement de la vis (12) dans un plan vertical, de telle sorte que cette vis (12) puisse être 10 orientée vers l'une ou l'autre des vertèbres.
- 8 Cage selon les revendications 6 ou 7, caractérisée en ce qu'une cavité hémisphérique (10) est aménagée dans sa paroi latérale (2b), en face du trou (11) recevant la vis d'ancrage (12), et en ce que la vis (12) présente une tête (12a) dont la paroi périphérique a la forme d'un segment de sphère.
- 9 Cage selon l'une des revendications 6 à 8, caractérisée en ce que la largeur du trou (11) recevant la vis (12) est inférieure au diamètre extérieur du filet de 20 cette vis (12), et en ce que la vis (12) comprend une portée cylindrique intermédiaire (12b) située entre sa tête (12a) et son corps fileté (12c), cette portée (12b) étant située à hauteur du trou (11) lorsque la vis (12) est implantée et permettant un blocage axial de cette vis (12).
 - 10 Cage selon l'une des revendications 6 à 9, caractérisée en ce qu'elle comprend deux cloisons parallèles (3) et en ce que le trou (11) recevant la vis (12) est aménagé entre ces deux cloisons (3).
- 11 Cage selon l'une des revendications 1 à 10, destinée à être implantée entre les quatrième et cinquième vertèbres lombaires, caractérisée en ce qu'elle présente des faces supérieure et inférieure qui convergent en direction de sa face postérieure (2a), de manière symétrique par rapport à un plan médian horizontal, en

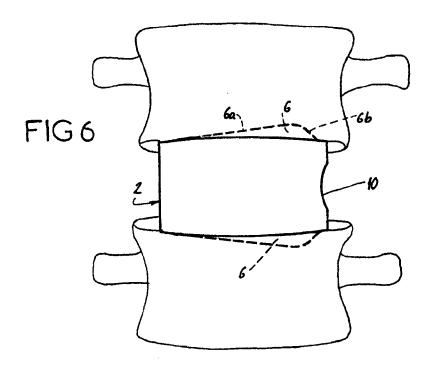
11

formant l'une par rapport à l'autre un angle de l'ordre de 10 degrés.

12 - Cage selon l'une des revendications 1 à 10, destinée à être implantée entre la cinquième vertèbre 5 lombaire et la première vertèbre du sacrum, caractérisée en ce qu'elle présente une face supérieure sensiblement horizontale et une face inférieure inclinée par rapport à cette face supérieure, selon un angle de l'ordre de 10 degrés.







INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern al Application No PCT/FR 96/02033

A CLASS	IFICATION OF SUBJECT MATTER		
îpc 6	A61F2/44		
		land about at ADC	
	to International Patent Classification (IPC) or to both national cl S SEARCHED	assilication and IPC	
	documentation searched (classification system followed by classi	fication symbols)	
IPC 6	A61F		
Documenta	tion scarched other than minimum documentation to the extent t	that such documents are included in the fields s	carched
Electronic o	data base consulted during the international search (name of data	hase and, where practical, search terms used)	
C. DOCUM	MENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of t	he relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	FR 2 703 580 A (ROBERT) 14 Octo see claims 1-5,7; figure 1	bber 1994	1 3,11
Υ	DE 43 28 690 A (MAN CERAMICS GI	MBH) 2 March	1
A	see column 10, line 33 - column 11, line 9 see column 13, line 11 - line 15; figures 6,7A		2,6
A	EP 0 307 241 A (BRANTIGAN) 15 I see column 11, line 16 - line 18,19		1
A	US 2 677 369 A (KNOWLES) 4 May see column 3, line 9 - line 15		1
		-/	
X Fur	ther documents are listed in the continuation of box C.	X Patent family members are listed	in annex.
* Special ca	ategories of cited documents :	"T" later document published after the in-	emational filing date
consi	nent defining the general state of the art which is not dered to be of particular relevance	or priority date and not in conflict we cated to understand the principle or invention	ith the application but
filing "L" docum	nent which may throw doubts on priority claim(s) or	"X" document of particular relevance; the cannot be considered novel or canno involve an inventive step when the d	t he considered to
citated "O" docum	n is cited to establish the publication date of another on or other special reason (as specified) nent referring to an oral disclosure, use, exhibition or	'Y' document of particular relevance; the cannot be considered to involve an i document is combined with one or i market, such combination have obtained.	nventive step when the nore other such docu-
"P" docum	means nent published prior to the international filing date but than the priority date claimed	ments, such combination being obvi- in the art. "&" document member of the same paten	•
Date of the	e actual completion of the international search	Date of mailing of the international s	earch report
3	3 March 1997	2 1. 04. 97	
Name and	mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 581# Patentiaan 2	Authorized officer	
	NL - 2280 EtV Rajswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+ 31-70) 340-3016	Kanal, P	

-1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter: ial Application No PCT/FR 96/02033

Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages WO 91 13598 A (J.B.S. S.A.) 19 September 1991	Relevant to claim No.
1991	1,2
see page 11, line 4 - line 10; figures 1-3	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

Inter tal Application No PCT/FR 96/02033

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2703580 A	14-10-94	NONE	
DE 4328690 A	02-03-95	CA 2129938 A EP 0641547 A US 5571109 A	27-02-95 08-03-95 05-11-96
EP 307241 A	15-03-89	US 4834757 A CA 1292596 A DE 3876909 A US 4878915 A AU 614609 B AU 3436389 A JP 3503133 T WO 8909035 A	30-05-89 03-12-91 04-02-93 07-11-89 05-09-91 16-10-89 18-07-91 05-10-89
US 2677369 A	04-05-54	NONE	
WO 9113598 A	19-09-91	FR 2659226 A AT 106707 T AU 7499191 A DE 69102369 D DE 69102369 T EP 0471821 A ES 2057874 T JP 4505574 T US 5314477 A	13-09-91 15-06-94 10-10-91 14-07-94 05-01-95 26-02-92 16-10-94 01-10-92 24-05-94